

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-123136

(43) 公開日 平成10年(1998) 5月15日

(51) Int.Cl.⁶

G 0 1 N 33/543

35/04

識別記号

5 4 1

5 0 1

F I

G 0 1 N 33/543

35/04

5 4 1 A

5 0 1 F

A

審査請求 有 請求項の数 6 F D (全 12 頁)

(21) 出願番号

特願平8-299240

(22) 出願日

平成 8 年(1996) 10月24日

(71) 出願人 000229221

日本テクトロン株式会社

東京都八王子市中野上町 4 丁目 8 番 5 号

(71) 出願人 597173945

ソシエテ ビオ・メリュウ

フランス国 マルシー・レトワール シュ

マン デ ロルム

(72) 発明者 富永 公道

東京都八王子市中野上町 4 丁目 8 番 5 号

日本テクトロン 株式会社内

(74) 代理人 日本テクトロン株式会社

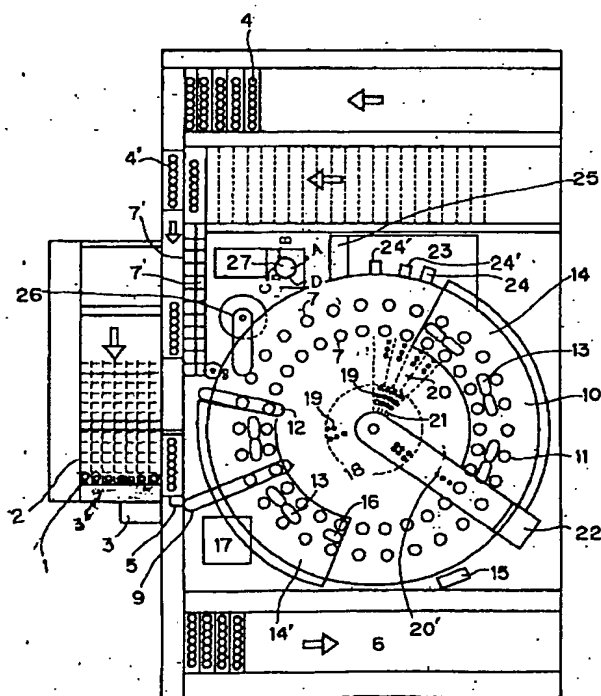
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自動免疫分析装置

(57) 【要約】

【課題】 免疫測定を自動化し、比較的コンパクトな装置で、短時間に大量のサンプルの測定が可能な自動免疫分析装置を提供する。

【解決手段】 反応ターレットと外周縁と内周縁間に反応管列を装着し、その間に磁石を搭載した回転可能な磁石リングを有し、1 インデックスタイム毎に反応管と磁石の位置が1 ピッチずつずれを生じさせることにより、有効な磁性微粒子試薬の B/F 分離・攪拌を行う。その後、化学発光により測光を行う。検体、試薬の分注には、専用チップを用いる方法を採用したので、その都度チップを替えるので相互汚染がなく、攪拌液及び注入液も専用ポンプとノズルを使用する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 所定速度で間欠的に回転運動する反応管ターレットと該反応管の上面周辺部に複数個の反応管ホルダーを内周と外周の2列に配列し、該反応管ホルダーに反応管を供給する反応管供給手段と、該反応管に検体を分注する検体分注手段と、かつ2列に配列した反応管列の間に少なくとも2箇所以上に磁石を配列した回転する磁石リングと、該反応管に標識試薬を分注する試薬分注手段と、B/F分離を利用した洗浄手段と、該反応管に測定用試薬を分注する分注手段と、当該反応ホルダーから取出し測定用ターレットに移送する手段と、該反応管の反応後の反応溶液の標識物の量を測定する測定手段と、該反応管測定用回転トレーから測定済みの反応管を廃棄する反応管廃棄手段を有することを特徴とする自動免疫分析装置。

【請求項2】 請求項1の自動免疫分析装置において、反応管の回転と共に磁石リングが回転し、1インデックスタイム毎に反応管と磁石の位置が1ピッチスキャンすることを特徴とする自動免疫分析装置。

【請求項3】 請求項1の自動免疫分析装置において、反応管ホルダーの回転が検体投入後、Mピッチ回転した後、 $-(M-1)$ ピッチ回転し、これに伴って磁石リングがNピッチ回転して $-N$ ピッチ回転し、B/F分離後に連続して化学発光免疫測定法を行うことを特徴とする自動免疫測定装置。但し、M及びNは正の整数とする。

【請求項4】 請求項1の自動免疫分析装置において、B/F分離後に反応液の除去を行わず免疫反応時間を延長させることを特徴とする自動免疫分析装置。

【請求項5】 請求項1の自動免疫分析装置において、試薬ピペットチップの脱着機構によりかく試薬毎の専用ピペットチップにより分注することを特徴とする自動免疫分析装置。

【請求項6】 請求項1の自動免疫分析装置において、各種洗浄液毎及び各段毎に別個の洗浄液ポンプ、各種発光試薬個別の発光試薬ポンプより専用配管及び専用注入ノズルを用いることを特徴とする自動免疫分析装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、抗原-抗体反応より検体内の特定物質を測定する免疫測定を効果的かつ自動的に行うことができる自動免疫測定装置に関する。

【0002】

【従来の技術】血液等に含まれるグロブリン、酵素などの蛋白質、ホルモン、細菌、ウイルスなどは、その分子構造が類似していたり、ごく微量であるために、通常の方法では固定や定量が困難である。これらの物質の分析には、一般に抗原-抗体反応を利用した免疫化学的な分析方法が採用されている。この免疫学的分析方法には、例えば、標識物を用いるものとして、RIA、EIA、FIAなどがある。また、これらの標識物を用いる

方法は、例えば、標識物質で標識した抗体（抗原）と試料中の抗原（抗体）とが抗原-抗体反応を起こし生成される免疫複合体（Bound）と、抗原-抗体反応に関与せず、自由（Free）な状態で残存する標識-抗原（抗体）を分離する操作、いわゆるB/F分離を必要とするヘテロジニアス法と、このようなB/F分離を必要としないホモジニアス法とに分離される。

【0003】EIA法（酵素免疫測定法）は、特異性、感度に優れており、臨床検査の分野では広く一般に行われている。通常、EIA法は、上述のごとく、抗原又は、抗体と固相に結合して用い、これらに、検体中の測定対象物を接触させ、次いで標識化合物である酵素で標識された測定対象物に特異的に反応する抗原又は抗体を反応させて固定化し、洗浄を繰り返して未反応の酵素標識抗体を完全に除去するB/F分離を行い、この後に検体の対象物と結合した対象物と結合した標識物の酵素の活性を測定し、検体中の測定対象物を定量的に測定するものである。

【0004】従って、EIA実施には、分注、希釈、攪拌、B/F分離、固相の移動等、複雑な操作が必要であった。また、この実施には、一般に固相が用いられており、ポリスチレンビーズ、磁性粒子、反応容器の内壁等が知られており、この中で高感度かつ迅速に行うために固相として専用の容器とこの容器に合う磁石の入った磁性デバイスでB/F分離を行う方法や多量の検体を測定するための測定機器が開発された。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】このような技術を用いて免疫測定を行う場合に、サンプルの定量吸引と分注、試薬との攪拌、諸反応に伴うB/F分離、洗浄における測定等の段階は、従来、個々に主として手動的に行われており、多量のサンプルの測定には、熟練者の多大な労力と時間が必要である。本発明の目的はこのような免疫測定を自動化し、比較的コンパクトな装置で短時間に大量のサンプルの測定の可能な自動免疫分析装置を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明に係る自動免疫化学測定装置は、間欠的に回転する反応管ターレットの外周縁と内周に配列した測定手段の反応管ホルダーを装備し、両反応管列の間に複数の磁石を搭載した回転可能な磁石リングを有し、反応管を反応管ホルダーに供給する反応管供給手段と、該反応管に検体を分注する検体分注手段と、該反応管に標識試薬を分注する試薬分注手段と、該反応管に測定用試薬を分注する試薬分注手段と、B/F分離を利用した洗浄手段と、該反応管に測定用試薬を分注する分注手段と、該反応管の反応溶液の標識物量を発光法を用いて測定する測定手段と、該測定用反応管ホルダーから測定済みの反応管を廃棄する反応管廃棄手段を有する構成とした。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明においては、自動免疫分析装置において、外周と内周の2列の反応管列の間に少なくとも2箇所にとめて複数の磁石を配列した回転する磁気リングを有し、反応管の回転に伴って磁気リングが回転を行い、1インデックスタイム毎に、反応管と磁石の位置が1ピッチずつずれるようになっている。

【0008】反応ホルダーの回転は、1インデックスタイム内に検体投入後、Mピッチ（Mは正の整数）回転して試薬を投入後、 $(M-1)$ 回転して、差引き1ピッチ歩進する。B/F分離後に標識物の量を測定する試薬が、分注され、反応管を測定室に移送し、反応後の反応溶液における標識物の量を例えば、化学発光法により定量する。測定済みの反応管は内容物吸引後、測定室より直接廃棄される。

【0009】B/F分離後の反応液の除去を行わずに洗浄液の注入を行わず、攪拌操作のみを継続することによって、B/F分離を実施せずに繰り返し次の操作に移り、長い反応時間を必要とする試薬対応が可能とする。具体的には一次試薬のみの分注で2次試薬を分注したと同じ反応時間をとることが可能である。

【0010】試薬ピペットチップの着脱機構を利用して、各試薬ごとに専用のピペットを用いたと同じ機構で試薬のクロスコンタミネーションをなくした。

【0011】特許公開公報平成8年第15266号に開示したように、本試薬の攪拌、分散するためのユニットを設け、試薬添加前、気圧を利用して試薬容器中に挿入されたパイプの加圧、減圧を繰り返し、液を移動混合する。

【0012】本願に用いる反応管は、例えば、特許公開公報平成7年第27695号に開示した中央に障壁のあるツウィン型のセルを使用する。また、必要に応じてシングルの角型の透明セルを使用できる。また、実用新案登録公開公報平成5年第93540号に開示したように、左右の両壁の長手方向の中央部に左右に連通できる反応管キュベットは、吐出、吸引空気を取り外し可能なキャップから空気孔を通してキュベット内に送込み、差圧の変動によって反応液の混合、攪拌ができる。セルの材質は、硬質ガラス、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリアクリロニトリル、ポリメチルペンテンー1等の光透過性のものを使用する。

【0013】多数の洗浄液ポンプ、多数の試薬ポンプと各々の専用配管・注入ノズルにより、測定項目、試薬に最適な洗浄液及び発光試薬を選択できる。

【0014】

【実施例】以下、本発明の一実施例を添付図面に基いて説明する。図1は、本発明に係る自動免疫分析装置の実施例を示す上面図である。多数の縦、横に配列したサンプル・チップ1をサンプルラック2に保有し、1ピッチずつチェーンコンベアにより横送りされてストツパーゲ

ート5の作動によって所定の位置に停止する。検体4は数個ずつ保持できるサンプルカセット4'に装入し、パルスモータによる送り機構を用いてフリーフローの縦送り後、1ピッチずつ横送りされて所定の検体分注位置5に停止後、吸引分注される使用済み検体カセット4'は戻りゾーン6に移送しうる。同時に、反応管7は、2列ずつ保持されるラックの移動で縦送り後、1ピッチずつの横送りが行われ、キュベット分配位置8に停止する。

【0015】所定位置に停止しおたサンプル供給用のサンプルチップ1は、上下縦横可動移送アームとアーム先端の移送ノズルから成る3軸（X、Y、Z）ロボット3の検体分注手段9の駆動機構の作動により、サンプルチップ1を1個ずつピックアップし、所定位置に移動し、サンプルカセット4'に装入された検体4をチップ1に採取し、反応管ターレット10の上面内周と外周に2列に配列した反応管ホルダー11中の反応管7、7に検体4をロボット分注システム9により検体4を分注する。検体分注後のサンプルチップ1は廃棄される。

【0016】また、一方、反応管ラック7は反応管7を2列に収納しており、所定位置8に移動した反応管7は、反応管ターレット10の内周と外周にある所定の反応管ホルダー11に2個ずつ反応管供給手段12を用いて、反応管キュベット7を所定の反応管ホルダー11に供給する。

【0017】反応ターレット10は、恒温装置（図示せず）によって、全周恒温化し、指定されたシーケンスによって回転するように構成する。反応ターレット10には、反応管7の中間位置に磁石13を配列した磁石回転リング14上に保持される。反応ターレット10と磁石回転リング14、14'は、パルスモータの作動によって、同時又は独立に駆動し、1インデックスタイム毎に反応管7と磁石位置13は -1 ピッチずつずれるように構成されている。反応管7と回転リング列14'のずれを1ピッチずらすために、パルスモータの作動とストツパー15並びに磁石リング14上に1ピッチずれを起こす反応ターレット10の底部に設置した作動バネ16を作動して -1 ピッチのずれを実施可能とした。

【0018】反応管7に装入された検体4は、自動希釈システム（図示せず）によって希釈水により所定の濃度に希釈され、攪拌、混合が実施される。攪拌・混合ユニット17によって希釈液の攪拌は、例えば、実用新案登録公開公報平成5年第93450号に開示したように、キュベット7内の反応液は、取り外し可能なキャップを通して吐出・吸引空気を送込み、差圧の変動によって、混合、攪拌が行われる。

【0019】試薬格納部18は、保冷库（図示せず）に格納した試薬容器ユニット20、試薬チップ19を試薬チップ格納部21を有し、各々は、独立に回転できる。試薬ユニット20には、分析項目に対応する第1試薬を収容する試薬容器20及び第2試薬を保持する試薬容器

5

20を保持する。これらを保持する試薬トレーは、所定のタイミングで試薬容器20を所定の位置決めをするようになっている。試薬容器は、バーコード（図示せず）によつて試薬の選択ができるようになっており、常時分析に応じて選択を行う。

【0020】試薬ピペット22は、2軸（X、Y）に移動、搬送可能である。試薬チップ格納部21に保持される試薬チップ19をピックアップし、引継き所定の試薬容器20を選出し、分析項目に対応する所定の反応管7の希釈検体4の中に分注し、使用済みのチップ19は、チップラックの元の位置に戻して格納する。本分注工程は、試薬ピペット22の脱着機構により、各試薬毎に専用チップにより分注するため、試薬間のクロスコンタミネーションがない。本試薬分注工程は洗浄を行わない。

【0021】B/F分離機構23は、4段から成り、反応液の除去洗浄液の分注を3回繰り返す、最終的には排液の後、発光試薬を注入する。即ち、1段目のB/F分離洗浄装置は、反応管7内の抗体液を吸引廃棄し、その後、洗浄水を注入し、反応液は攪拌装置24で攪拌される。2段目のB/F分離洗浄装置23は、洗浄水をピペットで吸引廃棄し、再び洗浄液を分注する。その後、攪拌装置24で攪拌される。3段目のB/F分離洗浄装置は、洗浄液をピペットで吸出し、洗浄液を分注する。反応管7は攪拌位置に送られて攪拌される。更に、第4段目のB/F分離洗浄では、洗浄液の吸引、排出後、発光試薬を注入し、攪拌を行う。また、B/F分離で、反応液の排出を行わず、攪拌のみを実施して、長時間反応を必要とする試薬に対応して、一次試薬の分注のみで、2次試薬の分注を行わず、反応時間の延長を行うこともできる。

【0022】本B/F分離工程に用いるフローは、図2に示すように、B/F洗浄液タンク50、50、50より6又ジョイント51を経てB/F洗浄液ポンプ52、52、52を経て各反応管7、7、---にプレヒーター53を経て配管される。吸引・排出ポンプ54は、反応管7の洗浄液を排出する。攪拌用空気ポンプ55を用いて、反応管7の反応液を攪拌を実施する。B/F分離工程の反応管7、7---の位置は、POS1, POS2, ---と時計方向に設置する。実施例では、B/F分離工程においては、洗浄液ポンプ52として小型、軽量のソレノイドポンプを使用し、専属配管並びに専用注入ノズルを使用することにより、3種類の洗浄液の中から測定項目に合ったものを選択するこちができる。

【0023】例えば、B/F分離工程を実施しない測定項目に対して対処方法として、図3に示したように、ソレノイド56を励起し、ピン57が左に出て、吊り板58の孔に挿入され、吊り板58、吸出ノズル59が下降を妨げる。ソレノイド56が励磁しないと、吸出ノズル59はピンオン60の回転でラック61がが降下し、吸出ノズル59も下降するが、ピン57で下降できないノ

6

ズル59はスプリング62圧縮されるのみで下降しない。吸引、排出を行わない反応管7に対しては洗浄液注入ポンプ52は作動を停止する。

【0024】更に、図4に示した発光試薬分注ユニット25において、各反応管7、7に発光試薬を分注する。発光試薬は、例えば、2基の試薬容器28、28より2系列のシュリンジポンプ29、29'を用い、プレヒータより各ポジションの反応管7、7---に分注する。分注された発光試薬が発光し、反応容器中の標識酵素の量、即ち、特定抗原の量に依存し、発光量が測定される。発光量の測定は、ホトンカウンター方式で行われ、1秒間のパルス数が制御部に取り込まれる。

【0025】このようにして、B/F分離後、発光試薬が分注された反応管7、7---は、所定時間経過した時点で、光学測定位置Aにてチェンジ装置26にピックアップされ、測定用ターンテーブルに移され、90°回転して検出器27において測光が行われ、定量が実施される。次のインデックスタイムで90°回転して内容液が吸引、排出され、更に90°回転してC位置でキュベット7、7は廃棄される。

【0026】

【発明の実施の形態】本発明に係る自動分析装置は、反応ターレット上の外周、内周に配置した反応管の間欠の往復回転に伴い、反応管の間に設置された磁石を保持する磁石リングは、往は反応管と同じピッチ、復は反応管より1ピッチ多く回転することにより、磁性微粒子試薬のB/F分離を行い、B/F分離後に連続して化学発光法により測光し、使用反応管を廃棄する。検体及び試薬の分注は、チップを使用し、チップに検体又は第1試薬、第2試薬等を吸引し、分注後、検体チップを廃棄し、試薬チップは専用チップトレーに返納するのでクロスコンタミネーションがない。

【0027】

【発明の効果】以上説明したように、従来手動であつた操作を自動化し、コンパクト化し、免疫反応の反応時間を長時間化したものにも対応できる装置で、内外周に配列された反応管の間に磁石回転リングとして配列することにより、1インデックスタイム毎のスキャンニングができ、連続測光も観望としたため、高能率処理が可能な装置とした。検体、試薬、洗浄系も専用配管システムを用いたり、チップ方式を採用して、クロスコンタミネーションがないものとした。

【図面の簡単な説明】

【図1】本実施例に係る、自動免疫分析装置の上面説明図である。

【図2】自動免疫分析装置のB/F分離ユニットの配管構成図である。

【図3】自動免疫分析装置のB/F分離ユニットの機構説明図である。

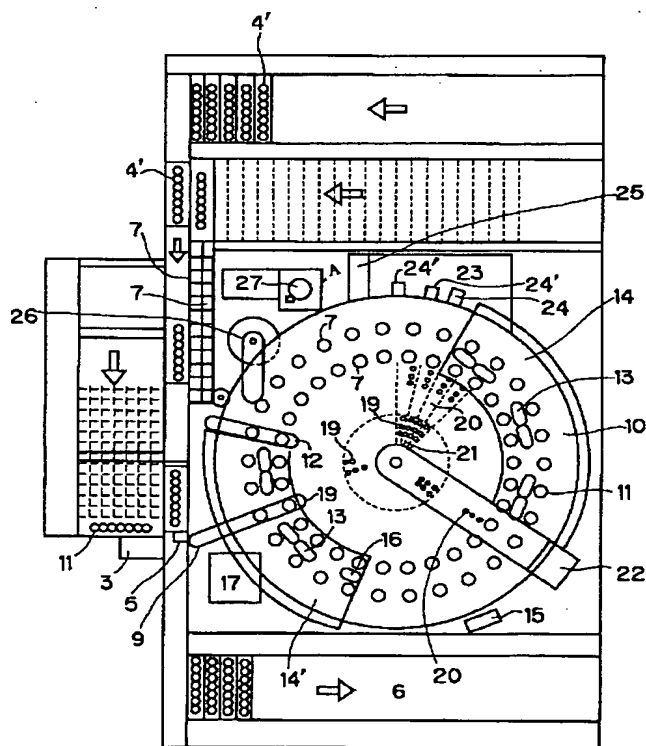
【図4】発光分注ユニットの機構説明図である。

【符号の説明】

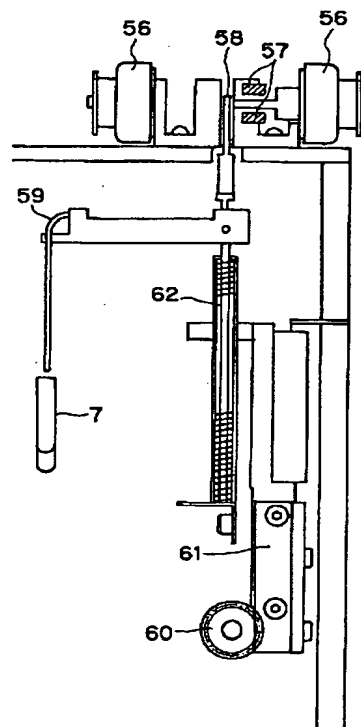
- 1 サンプルチップ
2 サンプルラック
3 検体
4 サンプルカセット
4' 反応管
10 反応管ターレット
11 反応管ホルダー
12 反応管供給手段
13 磁石
14 磁石回転リング
14' 磁石回転ホルダー
17 攪拌・混合ユニット
18 試薬格納部
19 試薬チップ
20 試薬容器
22 試薬ピペット

- * 23 B/F分離装置
24 攪拌装置
24' 攪拌装置
25 発光試薬分注ユニット
26 チェンジ装置
27 検出器
28 試薬容器
29 シュリンジポンプ
50 B/F洗浄タンク
52 B/F洗浄ポンプ
53 プレヒーター
54 吸引・排出ポンプ
55 攪拌用空気ポンプ
56 ソレノイド
59 吸出ノズル
60 ピニオン
* 61 ラック

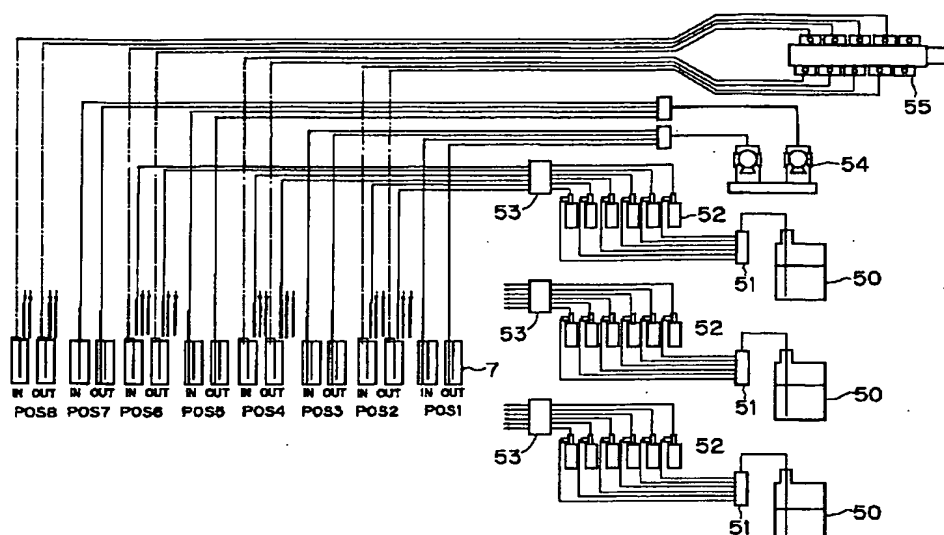
【図1】



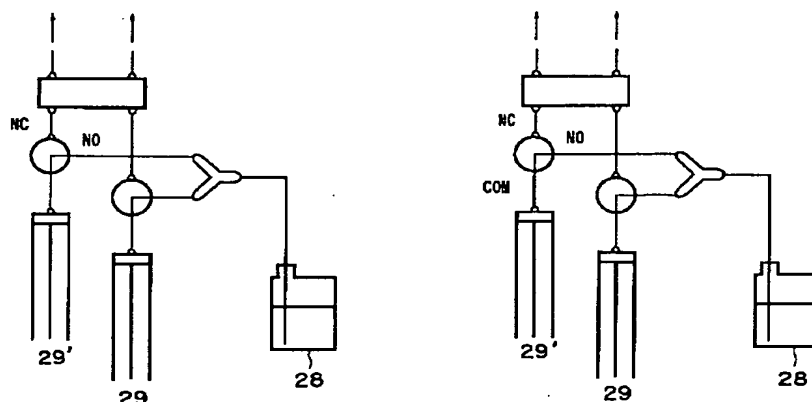
【図3】



【図2】



【図4】



【手続補正書】

【提出日】平成9年10月15日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正内容】

【書類名】明細書

【発明の名称】自動免疫分析装置

【特許請求の範囲】

【請求項1】 所定速度で間欠的に回転運動する反応管ターレットと該反応管の上面周辺部に複数個の反応管ホルダーを内周と外周の2列に配列し、該反応管ホルダーに反応管を供給する反応管供給手段と、該反応管に検体

を分注する検体分注手段と、かつ2列に配列した反応管列の間に少なくとも2箇所に磁石を配列した回転する磁石リングと、該反応管に標識試薬を分注する試薬分注手段と、B/F分離を利用した洗浄手段と、該反応管に測定用試薬を分注する分注手段と、当該反応ホルダーから取出し測定用ターレットに移送する手段と、反応管の反応後の反応溶液の標識物の量を測定する測定手段と、該反応管測定用回転トレーから測定済みの反応管を廃棄する反応管廃棄手段を有することを特徴とする自動免疫分析装置。

【請求項2】 請求項1の自動免疫分析装置において、反応管の回転と共に磁石リングが回転し、1インデックスタイム毎に反応管と磁石の位置が1ピッチスキャンす

ることを特徴とする自動免疫分析装置。

【請求項3】 請求項1の自動免疫分析装置において、反応管ホルダーの回転が検体投入後、Mピッチ回転した後、 $-(M-1)$ ピッチ回転し、これに伴って磁石リングがNピッチ回転して $-N$ ピッチ回転し、B/F分離後に連続して化学発光免疫測定法を行うことを特徴とする自動免疫測定装置。但し、M及びNは正の整数とする。

【請求項4】 請求項1の自動免疫分析装置において、B/F分離後に反応液の除去を行わず免疫反応時間を延長させることを特徴とする自動免疫分析装置。

【請求項5】 請求項1の自動免疫分析装置において、試薬ピペットチップの脱着機構によりかく試薬毎の専用ピペットチップにより分注することを特徴とする自動免疫分析装置。

【請求項6】 請求項1の自動免疫分析装置において、各種洗浄液及び各段毎に別個の洗浄液ポンプ、各種発光試薬個別の発光試薬ポンプより専用配管及び専用注入ノズルを用いることを特徴とする自動免疫分析装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、抗原-抗体反応より検体内の特定物質を測定する免疫測定を効果的かつ自動的に行うことができる自動免疫測定装置に関する。

【0002】

【従来の技術】血液等に含まれるグロブリン、酵素などの蛋白質、ホルモン、細菌、ウイルスなどは、その分子構造が類似していたり、ごく微量であるために、通常の方法では固定や定量が困難である。これらの物質の分析には、一般に抗原-抗体反応を利用した免疫化学的な分析方法が採用されている。この免疫学的分析方法には、例えば、標識物を用いるものとして、RIA、EIA、FIAなどがある。また、これらの標識物を用いる方法は、例えば、標識物で標識した抗体（抗原）と試料中の抗原（抗体）とが抗原-抗体反応を起こし生成される免疫複合体（Bound）と、抗原-抗体反応に関与せず、自由（Free）な状態で残存する標識-抗原（抗体）を分離する操作、いわゆるB/F分離を必要とするヘテロニアス法と、このようなB/F分離を必要としないホモニアス法とに分離される。

【0003】EIA法（酵素免疫測定法）は、特異性及び感度に優れており、臨床検査の分野では広く一般に行われている。通常、EIA法は、上述のごとく、標識物を抗原又は、抗体と固相に結合して用い、先づこれらに、検体中の測定対象物を接触させ、次いで標識化合物である酵素で標識された測定対象物に特異的に反応する抗原又は抗体を反応させて固定化し、次いで洗浄を繰り返して未反応の酵素標識抗体を完全に除去するB/F分離を行い、この後に検体の対象物と結合した標識物の酵素の活性を測定し、検体中の測定対象物の量を定量的に測定するものである。

【0004】従って、EIA法の実施には、分注、希釈、攪拌、B/F分離、固相の移動等、複雑な操作が必要であつた。また、この方法の実施には、一般に固相が用いられており、ポリスチレンビーズ、磁性粒子、反応容器の内壁等が知られており、この中で高感度かつ迅速に行うために固相として専用の容器とこの容器に合う磁石の入った磁性デバイスでB/F分離を行う方法や多量の検体を測定するための測定機器が開発されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】このような技術を用いて免疫測定を行う場合に、サンプルの定量吸引と分注、試薬との攪拌、諸反応に伴うB/F分離、洗浄における測定等の段階は、従来、個々に主として手動的に行われており、そのため多量のサンプルの測定には、熟練者の多大な労力と時間が必要である。本発明の目的はこのような免疫測定を自動化し、比較的コンパクトな装置で短時間に大量のサンプルの測定が可能な自動免疫分析装置を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明に係る自動免疫化学測定装置は、間欠的に回転する反応管ターレットと該反応管の上面周辺部に複数個の反応管ホルダーを内周と外周の2列に配列し、該反応管ホルダーに反応管を供給する反応管供給手段と、該反応管に検体を分注する検体分注手段と、かつ2列に配列した反応管列の間に少なくとも2箇所配列した回転する磁石リングと、該反応管に標識試薬を分注する試薬分注手段と、B/F分離を利用した洗浄手段と、該反応管に測定用試薬を分注する分注手段と、当該反応管ホルダーから取出し発光分析測定用回転トレーに移送する手段と、該反応管の反応溶液の標識物量を発光法を用いて測定する測定手段と、該測定用反応管ホルダーから測定済みの反応管を廃棄する反応管廃棄手段を有することを特徴とした。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明の自動免疫分析装置において、外周と内周の2列の反応管列の間に少なくとも2箇所まとめて複数の磁石を配列した回転する磁気リングを有し、反応管の回転に伴って磁気リングが回転を行い、1インデックスタイム毎に、反応管と磁石の位置が1ピッチずつずれるようになっている。

【0008】反応ホルダーの回転は、1インデックスタイム内に検体投入後、Mピッチ（Mは正の整数）回転して試薬を投入後、 $-(M-1)$ 回転して、差引き1ピッチ歩進する。B/F分離後に標識物の量を測定する試薬が、反応管に分注され、次いで反応管を測定室に移送し、反応後の反応溶液における標識物の量を例えば、化学発光法により定量する。測定済みの反応管は内容物吸引後、測定室より直接廃棄される。

【0009】B/F分離後の反応液の除去を行わずに洗浄液の注入を行わず、攪拌操作のみを継続することによ

つて、B/F分離を実施せずに繰り返し次の操作に移り、長い反応時間を必要とする試薬への対応が可能となる。具体的には一次試薬のみの分注で二次試薬を分注したと同じ反応時間をとることが可能である。

【0010】試薬ピペットチップの着脱機構を利用し、各試薬ごとに専用のピペットを用いたのと同じ機構で試薬のクロスコンタミネーションをなくした。

【0011】特許公開公報平成8年第15266号に開示したように、本試薬を攪拌、分散するためのユニットを設け、試薬添加前、気圧を利用して試薬容器中に挿入されたパイプの加圧、減圧を繰り返し、液を移動混合する。

【0012】本願に用いる反応管は、例えば、特許公開公報平成7年第27695号に開示した中央に障壁のあるツウイン型のセルを使用することができる。また、必要に応じてシングルの角型の透明セルを使用できる。また、実用新案登録公開公報平成5年第93540号に開示したように、左右の両壁の長手方向の中央部に左右に連通できる反応管キュベットは、吐出、吸引空気を取り外し可能なキャップから空気孔を通してキュベット内に送入し、差圧の変動によって反応液の混合、攪拌ができる。セルの材質としては、硬質ガラス、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリアクリロニトリル、ポリメチルペンテンー1等の光透過性のものを使用できる。

【0013】多数の洗浄液ポンプ、多数の試薬ポンプと各々の専用配管・注入ノズルにより、測定項目、試薬に最適な洗浄液及び発光試薬を選択できる。

【0014】

【実施例】以下、本発明の一実施例を添付図面に基いて説明する。図1は、本発明に係る自動免疫分析装置の実施例を示す上面図である。多数の縦、横に配列したサンプル・チップ1をサンプルチップラック2に保有し、1ピッチずつチェーンコンベアにより横送りされてストップゲート3の作動によって所定の位置に停止する。検体4は数個ずつ保持できるサンプルカセット4'に装入し、パルスモータによる送り機構を用いてフリーフローの縦送り後、1ピッチずつ横送りされて所定の検体分注位置5に停止後、吸引分注される使用済みサンプルカセット4'は戻りゾーン6に移送される。同時に、反応管7は、2列ずつ保持されるラックの移動で縦送り後、1ピッチずつの横送りが行われ、キュベット分配位置8に停止する。

【0015】所定位置に停止したサンプル供給用のサンプルチップ1は、上下縦横可動移送アームとアーム先端の移送ノズルから成る3軸(X, Y, Z)ロボット3の検体分注手段9の駆動機構の作動により、サンプルチップ1を1個ずつピックアップし、所定位置に移動し、サンプルカセット4'に装入された検体4をチップ1に採取し、反応管ターレット10の上面内周と外周に2列に配列した反応管ホルダー11中の反応管7、7に検体4

を検体分注システム9により検体4を分注する。検体分注後のサンプルチップ1は廃棄される。

【0016】また、一方、反応管ラック7'は反応管7を2列に収納しており、キュベット分注位置8に移動した反応管7は、反応管ターレット10の内周と外周にある所定の反応管ホルダー11に2個ずつ反応管供給手段12を用いて、反応管7を所定の反応管ホルダー11に供給する。

【0017】反応ターレット10は、恒温装置(図示せず)によって、全周恒温化し、指定されたシーケンスによって回転するように構成する。反応ターレット10には、反応管7の中間位置に磁石13を配列した磁石回転リング14、14'上に保持される。反応ターレット10と磁石回転リング14、14'は、パルスモータの作動によって、同時又は独立に駆動し、1インデックスタイム毎に反応管7と磁石位置13は-1ピッチずつずれるように構成されている。反応管7と回転リング列14'のずれを1ピッチずらすために、パルスモータの作動とストップパー15並びに磁石リング14上に1ピッチずれを起こす反応ターレット10の底部に設置した作動バネ16を作動して-1ピッチのずれを実施可能とした。

【0018】反応管7に装入された検体4は、自動希釈システム(図示せず)によって希釈水により所定の濃度に希釈され、攪拌、混合が実施される。攪拌・混合ユニット17によって希釈液の攪拌は、例えば、実用新案登録公開公報平成5年第93450号に開示したように、反応管7内の反応液は、取り外し可能なキャップを通して吐出・吸引空気を送入し、差圧の変動によって、混合、攪拌が行われる。

【0019】試薬トレイ18は、保冷庫(図示せず)に格納した試薬容器ユニット20、試薬チップ19を試薬チップ格納部21を有し、各々は、独立に回転できる。試薬容器ユニット20には、分析項目に対応する第1試薬を収容する試薬容器20及び第2試薬を保持する試薬容器20を保持する。これらを保持する試薬トレイ18は、所定のタイミングで試薬容器20を所定の位置決めをするようになっている。試薬容器は、バーコード(図示せず)によって試薬の選択ができるようになっており、常時分析に応じて選択を行う。

【0020】試薬ピペット22は、2軸(X, Y)に移動、搬送可能である。試薬チップ格納部21に保持される試薬チップ19をピックアップし、引継ぎ所定の試薬容器20を選出し、分析項目に対応する所定の反応管7の希釈検体4の中に分注し、使用済みのチップ19は、チップラックの元の位置に戻して格納する。本分注工程は、試薬ピペット22の脱着機構により、各試薬毎に専用チップにより分注するため、試薬間のクロスコンタミネーションがない。本試薬分注工程は洗浄を行わない。

【0021】B/F分離機構は、4段から成り、反応液

の除去洗浄液の分注を3回繰り返す、最終的には排液の後、発光試薬を注入する。即ち、1段目のB/F分離洗浄装置は、反応管7内の抗体液を吸引廃棄し、その後、洗浄水を注入し、反応液は攪拌装置24で攪拌される。2段目のB/F分離洗浄装置23は、洗浄水をピペットで吸引廃棄し、再び洗浄液を分注する。その後、攪拌装置24で攪拌される。3段目のB/F分離洗浄装置は、洗浄液をピペットで吸出し、洗浄液を分注する。反応管7は攪拌位置に送られて攪拌される。更に、第4段目のB/F分離洗浄では、洗浄液の吸引、排出後、発光試薬を注入し、攪拌を行う。また、B/F分離で、反応液の排出を行わず、攪拌のみを実施して、長時間反応を必要とする試薬に対応して、一次試薬の分注のみで、二次試薬の分注を行わず、反応時間の延長を行うこともできる。

【0022】本B/F分離工程に用いるフローは、例えば図2に示すように、B/F洗浄液タンク50、50、50より分岐ジョイント51を経てB/F洗浄液ポンプ52、を経て各反応管7にプレヒーター53を経て配管される。吸引・排出ポンプ54は、反応管7の洗浄液を排出する。攪拌用空気ポンプ55を用いて、反応管7の反応液を攪拌を実施する。B/F分離工程の反応管7の位置は、POS1、POS2、---POSNと反時計方向に設置する。実施例では、B/F分離工程においては、洗浄液ポンプ52として小型、軽量のソレノイドポンプを使用し、専属配管並びに専用注入ノズルを使用することにより、3種類の洗浄液の中から測定項目に合ったものを選択することができる。

【0023】例えば、B/F分離工程を実施しない測定項目に対する対処方法として、図3に示したように、ソレノイド56を励起し、ピン57が左に出て、吊り板58の孔に挿入され、吊り板58、吸出ノズル59が下降を妨げる。ソレノイド56が励磁しないと、吸出ノズル59はピニオン60の回転でラック61がが降下し、吸出ノズル59も下降するが、ピン57で下降できないノズル59はスプリング62圧縮されるのみで下降しない。吸引、排出を行わない反応管7に対しては洗浄液注入ポンプ52は作動を停止する。

【0024】更に、図4に示した発光試薬分注ユニット25において、各反応管7、7に発光試薬を分注する。発光試薬は、例えば、2基の試薬容器28、28より2系列のシリンジポンプ29、29'を用い、プレヒータより各ポジションの反応管7、7---に分注する。分注された発光試薬が発光し、反応容器中の標識酵素の量、即ち、特定抗原の量に依存し、発光量が測定される。発光量の測定は、フォトンカウンター方式で行われ、1秒間のパルス数が制御部に取り込まれる。

【0025】このようにして、B/F分離後、発光試薬が分注された反応管7、7---は、所定時間経過した時点で、光学測定位置Aにてチェンジ装置26にピックアップ

され、測定用回転トレーに移され、90°回転してB位置で検出器27の測光が行われ、定量が実施される。次のインデックスタイムで90°回転してC位置で内容液が吸引、排出され、更に90°回転してD位置でキュベット7、7は廃棄される。

【0026】

【発明の実施の形態】本発明に係る自動分析装置は、反応ターレット上の外周及び内周に配置した反応管の間欠的往復回転に伴い、反応管の間に設置された磁石を保持する磁石リングは、往は反応管と同じピッチ、復は反応管より1ピッチ多く回転することにより、磁性微粒子試薬のB/F分離を行い、B/F分離後に連続して化学発光法により測光し、使用反応管を廃棄する。検体及び試薬の分注は、チップを使用し、チップに検体又は第1試薬、第2試薬等を吸引し、分注後、検体チップを廃棄し、試薬チップは専用チップトレーに返納するのでクロスコンタミネーションがない。

【0027】

【発明の効果】以上説明したように、従来手動であつた操作を自動化し、コンパクト化し、免疫反応の反応時間を長時間化したものにも対応できる装置で、内外周に配列された反応管の間に磁石回転リングとして配列することにより、1インデックスタイム毎のスキャンニングができ、連続測光も可能としたため、高能率処理が可能な装置とした。検体、試薬、洗浄系も専用配管系統を用いたり、チップ方式を採用して、クロスコンタミネーションがないものとした。

【図面の簡単な説明】

【図1】本実施例に係る、自動免疫分析装置の上面説明図である。

【図2】自動免疫分析装置のB/F分離ユニットの配管構成図である。

【図3】自動免疫分析装置のB/F分離ユニットの機構説明図である。

【図4】発光分注ユニットの機構説明図である。

【符号の説明】

- 1 サンプルチップ
- 2 サンプルチップラック
- 4 検体
- 4' サンプルカセット
- 7 反応管
- 10 反応管ターレット
- 11 反応管ホルダー
- 12 反応管供給手段
- 13 磁石
- 14 磁石回転リング
- 14' 磁石回転ホルダー
- 17 攪拌・混合ユニット
- 18 試薬トレー
- 19 試薬チップ

- 20 試薬容器
- 22 試薬ビペット
- 23 B/F分離洗浄装置
- 24 攪拌装置
- 24' 攪拌装置
- 25 発光試薬分注ユニット
- 26 チェンジ装置
- 27 検出器
- 28 試薬容器
- 29 シリンジポンプ
- 50 B/F洗浄タンク
- 52 B/F洗浄ポンプ
- 53 プレピーター
- 54 吸引・排出ポンプ
- 55 攪拌用空気ポンプ
- 56 ソレノイド
- 59 吸出ノズル
- 60 ピニオン
- 61 ラック

【手続補正3】

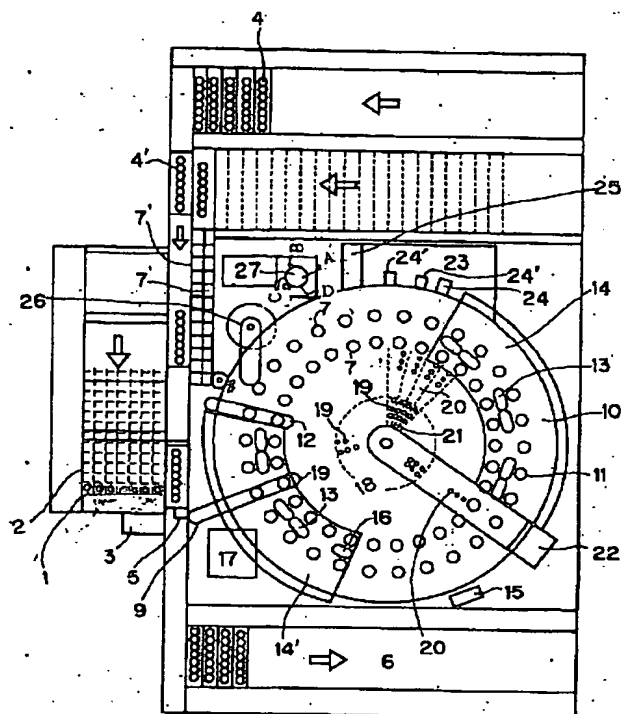
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図1

【補正方法】変更

【補正内容】

【図1】



【手続補正書】

【提出日】平成9年10月17日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項1

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項1】 所定速度で間欠的に回転運動する反応管ターレットと該反応管の上面周辺部に複数の反応管ホルダーを内周と外周の2列に配列し、該反応管ホルダーに反応管を供給する反応管供給手段と、該反応管に検体を分注する検体分注手段と、かつ2列に配列した反応管列の間に少なくとも2箇所以上に磁石を配列した回転する磁石リングと、該反応管に標識試薬を分注する試薬分注手段と、B/F分離を利用した洗浄手段と、該反応管に測定用試薬を分注する分注手段と、当該反応ホルダーから取出し測定用ターレットに移送する手段と、該反応管の反応後の反応溶液の標識物の量を測定する測定手段と、該反応管測定用回転ターレットから測定済みの反応管を廃棄す反応管廃棄手段を有することを特徴とする自動免疫分析装置。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正内容】

【0015】 所定位置に停止しおたサンプル供給用のサンプルチップ1は、上下縦横可動移送アームとアーム先端の移送ノズルから成る3軸(X, Y, Z)ロボット3'の検体分注手段9の駆動機構の作動により、サンプルチップ1を1個ずつピックアップし、所定位置に移動し、サンプルカセット4'に装入された検体4をチップ1に採取し、反応管ターレット10の上面内周と外周に2列に配列した反応管ホルダー11中の反応管7、7に検体4をロボット分注システム9により検体4を分注する。検体分注後のサンプルチップ1は廃棄される。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正内容】

【0019】 試薬トレー18は、保冷库(図示せず)に格納した試薬容器ユニット20、試薬チップ19を試薬チップ格納部21を有し、各々は、独立に回転できる。試薬ユニット20には、分析項目に対応する第1試薬を収容する試薬容器20'及び第2試薬を保持する試薬容器20'を保持する。これらを保持する試薬トレー18は、所定のタイミングで試薬容器20'を所定の位置決めをするようになっている。試薬容器20'は、バーコ

ード（図示せず）によつて試薬の選択ができるようになっており常時分析に応じて選択を行う。

【手続補正4】

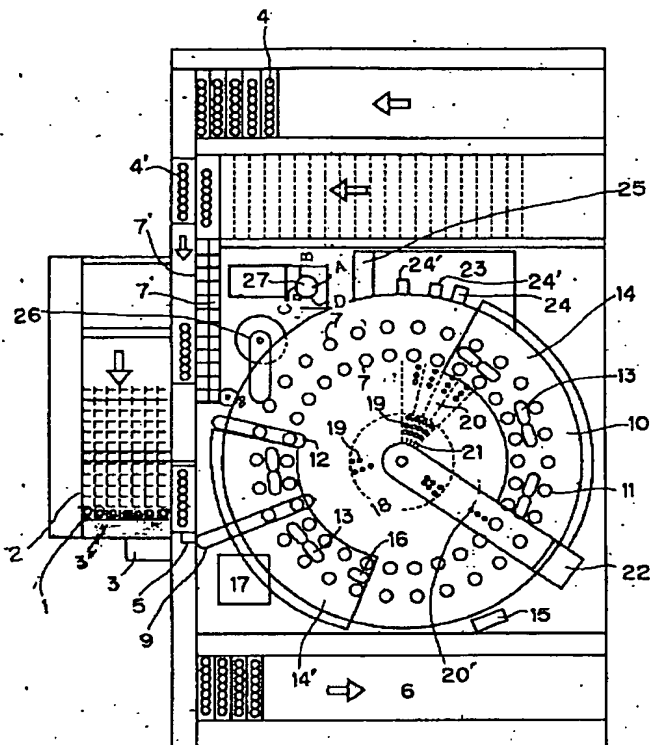
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図1

【補正方法】変更

【補正内容】

【図1】



【手続補正書】

【提出日】平成9年10月21日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正内容】

【0018】反応管7に装入された検体4は、自動希釈システム（図示せず）によつて希釈水により所定の濃度に希釈され、攪拌・混合が実施される。攪拌・混合ユニット17によつて希釈液の攪拌は、例えば、実用新案登録公開公報平成5年第935号に開示したように、反応管7内の反応液は、取り外し可能なキャップを通して吐出・吸引空気を送入し、差圧の変動によつて、混合、攪拌が行われる。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】符号の説明

【補正方法】変更

【補正内容】

【符号の説明】

1 サンプルチップ

2 サンプルラック
3 検体
4 サンプルカセット
4' 反応管
10 反応管ターレット
11 反応管ホルダー
12 反応管供給手段
13 磁石
14 磁石回転リング
14' 磁石回転ホルダー
17 攪拌・混合ユニット
18 試薬格納部
19 試薬チップ
20 試薬容器ユニット
22 試薬ピペット
23 B/F分離装置
24 攪拌装置
24' 攪拌装置
25 発光試薬分注ユニット
26 チェンジ装置
27 検出器

28 試薬容器
 29 シリンジポンプ
 50 B/F洗浄タンク
 52 B/F洗浄ポンプ
 53 プレヒーター
 54 吸引・排出ポンプ
 55 攪拌用空気ポンプ
 56 ソレノイド
 59 吸出ノズル

60 ビニオン

61 ラック

【手続補正3】

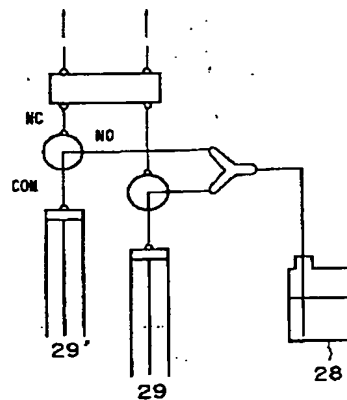
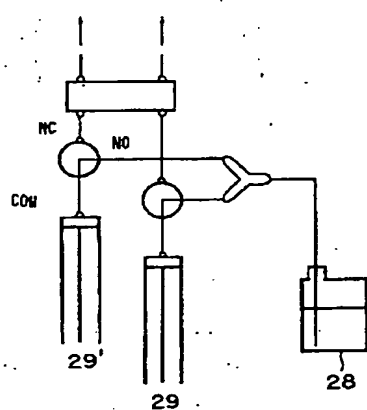
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図4

【補正方法】変更

【補正内容】

【図4】



フロントページの続き

(72)発明者 河合 義雄
 東京都八王子市中野上町4丁目8番5号
 日本テクトロン 株式会社内

(72)発明者 辻 慎司
 東京都八王子市中野上町4丁目8番5号
 日本テクトロン 株式会社内